

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> <a href="#">Select All</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Clear Selections</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Print/Save Selected</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Send Results</a>	<b>Format</b>
<input type="checkbox"/> <a href="#">Display Selected</a>				<b>Free</b>

1.  3/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010117927 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1995-019178/199503

XRAM Acc No: C95-008683

Pharmaceutical for improvement of fatigue - contg. biotin

Patent Assignee: TAISHO PHARM CO LTD (TAIS )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 6305963	A	19941101	JP 9394193	A	19930421	199503 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9394193 A 19930421

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 6305963	A	5	A61K-031/415	

Abstract (Basic): JP 6305963 A

Drug for improvement of fatigue contains biotin as an effective ingredient.

USE/ADVANTAGE - The drug is used for prevention and improvement of fatigue and is safe. Biotin activates pyruvic acid carboxylase and thus activates lactic acid metabolism pathway and oxaloacetic acid supply pathway.

In an example, granules comprised 5 mg of biotin, 180 mg of hardened oil, 15 mg of 1-menthol and 5 mg of light anhydrous silicate. Oral administration of biotin at 5 microg/100g/day accelerates the elimination of blood lactic acid in exercise-loaded rats.

Dwg. 0/0

Title Terms: PHARMACEUTICAL; IMPROVE; FATIGUE; CONTAIN; BIOTIN

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/415

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2006 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> <a href="#">Select All</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Clear Selections</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Print/Save Selected</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Send Results</a>	<b>Format</b>
<input type="checkbox"/> <a href="#">Display Selected</a>				<b>Free</b>

© 2006 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-305963

(43)公開日 平成6年(1994)11月1日

(51)Int.Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/415

識別記号 ADD  
厅内整理番号 7431-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 1 O.L. (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平5-94193

(22)出願日 平成5年(1993)4月21日

(71)出願人 000002819  
大正製薬株式会社  
東京都豊島区高田3丁目24番1号  
  
(72)発明者 古川 勇次  
宮城県仙台市青葉区堤通雨宮町1の1 東  
北大学農学部栄養学研究室内  
  
(72)発明者 長田 和実  
東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正  
製薬株式会社内  
  
(72)発明者 角田 健司  
東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正  
製薬株式会社内  
  
(74)代理人 弁理士 北川 富造

(54)【発明の名称】 疲労改善剤

(57)【要約】

【目的】乳酸代謝経路とオキザロ酢酸供給経路に関する作用を有し、より有効且つ安全な疲労改善及び予防剤の開発を目的とする。

【構成】 ピオチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とする疲労改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、疲労改善剤に関する。更に詳しくは、ビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とする疲労改善剤に関する。

## 【0002】

【從来の技術】ビオチンは、生体内で主に4種類の脱炭酸反応の補酵素として働き、エネルギー産生系及びアミノ酸代謝において重要な役割をはたしている。これらの酵素反応を活性化することにより、一般にビオチンは乾癬等の皮膚炎、糖尿病、関節炎の治療等に使われる。

【0003】特開昭57-99520号公報には、糖尿病の治療、特開昭58-164510号公報には、リウマチ性関節炎等の炎症性障害治療の開示がある。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】従来、疲労回復ビタミン剤としてはビタミンB1（誘導体を含む）、B2、ニコチン酸、パントテン酸等が用いられてきた。これらはいずれもTCA回路の反応に関連する補酵素又は配合群である。その結果、これらのビタミン群は効率よくATPを产生し、また間接的に乳酸の代謝を促すとされる。

【0005】TCA回路はアセチルCoAとオキザロ酢酸各1分子からクエン酸を生じる反応から開始する。その後脱炭酸反応と脱水素反応を繰り返し、シスアコニット酸、イソクエン酸、スクシニルCoA、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸等を経てオキザロ酢酸に至り、新しいアセチルCoAと反応しクエン酸を生成する。この一連の反応で生成する有機酸はアミノ酸合成等他の目的にも使われるため、オキザロ酢酸が十分アセチルCoAと反応するだけの量が確保できるとは限らない。近年の日本人の食事組成が高脂肪低糖質化する傾向がある。この事はアセチルCoAの供給過剰に陥りやすいことをしめす。アセチルCoA供給過剰になると、ミトコンドリア内のアシドーシスが起き、エネルギー生成系におけるオキザロ酢酸の積極的供給が必要となるケースが多い。しかし従来の坑疲労ビタミン剤にはオキザロ酢酸を直接供給する作用がない。従って、TCA回路の活性化によるエネルギー源の効率的な供給、それともう乳酸などの疲労物質の代謝共に不十分であり、より効果的な疲労回復法が望まれていた。

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ビオチンの乳酸代謝経路とオキザロ酢酸供給経路に関する作用に着目し、より有効且つ安全な疲労改善及び予防剤の開発を目的とした。

【0006】即ち、ビオチンはビルビン酸カルボキシラーゼを活性化する事により、体内における乳酸代謝を促し、エネルギー產生を円滑にする作用があることを見い

だし、その知見に基づき本発明を完成した。

【0007】本発明は、ビオチンを有効成分としてを含有することを特徴とする疲労改善剤である。

【0008】本発明に於て、ビオチンの有効投与量は、健康成人一日 $50\mu g$ ~ $1500\mu g$ である。

【0009】本発明の有効成分であるビオチン含有労改善剤組成物は、そのままあるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して常法により、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの経口製剤とすることができる。

【0010】賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、デキストリン、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

【0011】崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチゾル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスター、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

【0012】結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ブルラン、アルファー化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

【0013】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

【0014】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 $\alpha$ -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

【0015】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0016】着色剤としては、たとえばタル色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0017】矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

【0018】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0019】可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0020】ドリンク剤の場合、必要に応じて他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香料などを混合することにより、嗜好性をもたせることもできる。

【0021】これらの医薬品として、許容される添加物はいずれも、一般的に製剤に用いられるものが使用できる。

【0022】本発明のビオチン製剤は、肉体疲労、及び精神疲労に対し予防的または治療的に用いられる。

#### 【0023】

【発明の効果】ビオチンは、体内における乳酸代謝を促し、エネルギー産生を円滑にする作用があり、その結果疲労に伴う諸疾患の治療及びその発生を予防できる。

#### 【0024】

【実施例】以下実施例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

#### 【0025】実施例1

##### (処方例1)

ビオチン	5 mg
硬化油	180 mg
L-メントール	15 mg
軽質無水ケイ酸	5 mg

上記の処方例の比率でビオチンに硬化油およびL-メントールを混合し、造粒機にて攪拌下加熱造粒した。冷却後、粒度500μ以下に分離し、次いで軽質無水ケイ酸を加え、混合し分包(1.0g)して顆粒剤を得た。

#### 【0026】実施例2

(処方例1)以下の薬剤を混合し、液剤とする。

#### 【0027】1本(50ml中)

ビオチン	500 μg
塩化カルニチン	50 mg
パントテン酸Na	50 mg
タウリン	1500 mg
ニコチン酸アミド	30 mg
ビタミンB <sub>1</sub>	5 mg
ビタミンB <sub>2</sub>	5 mg
ビタミンB <sub>6</sub>	5 mg
人参	600 mg
鹿茸	10 mg
枸杞子	200 mg
牛黄	1 mg
ローヤルゼリー	100 mg
無水カフェイン	50 mg

#### 【0028】実施例3

ビオチン500 μg、d.1-塩化カルニチン50.5mg、パンテチン50 mgビタミンC 50 mgに加え、賦形剤としてD-マンニトール249 mg、乳糖100 mg、結晶セルロース20 mg、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース50 mg、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム30 mgを加え、混合し、打錠した。1錠600 mgとした。

#### 実施例4

市販ドリンク剤に常法により固形脂でマイクロカプセル化したビオチンをmg/dlになるように添加し、ビオチン入りドリンク剤を調製した。

#### 【0029】試験例1

Wistar系Rat ♂10頭を用い以下の実験を行った。実験時の体重は250~300gであった。実験前にラットの左頸静脈にカテーテルを挿入した。食餌はトレッドミルによる強制運動実験開始1週間前までは、通常のコマーシャルダイエットと水を自由摂取させたが、実験開始一週間前から全実験終了時まで、凍結乾燥卵白を20%含む精製飼料と水で飼育した。まず100 μlカテーテルより採血し、ラットをトレッドミルと呼気採取ポンプを設置したチャンバー内にいれ、カテーテルをチャンバー外に導いた。20m/minで3分間走行し2分間休憩させた後、100~120m/minの速度で走行させ、過労状態に至らせた。

運動終了後、直ちに採血し、続いて4 μCiの(U-<sup>14</sup>C)乳酸を注入した。ラットは、その後安静に保ち、5、10、20、40、60、120 minにそれぞれ採血した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の捕集は回復30分までは5分づつ、その後40、60、90、120分と区切って行なった。

【0030】実験終了直後より、5 μg/100g/dayの割合でビオチンを経口投与し、一週間後、上記と同様の運動負荷実験を行い、採血及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の捕集も同時にを行なった。

【0031】採取した血液は、直ちに氷冷した0.6N HClにより除蛋白した。除蛋白液中の乳酸濃度は、酵素

法により求めた。CO<sub>2</sub> 吸収液中の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の放射能は液体シンチレーション法により求めた。

【0032】(結果) ビオチン投与時および非投与時ににおける、強制運動終了後の最大血中乳酸量はそれぞれ32.0±2.5mM, 24.8±3.0mM であり、ビオチン投与により、有意に血中乳酸量が低下し、血中より乳酸が消失する時間も短縮した(図1)。

【0033】注入された乳酸の血中酸化反応は速く、ビオチン投与時、非投与時のいずれも回復5分目まで多くの<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が呼出された(図2)。しかしビオチン投与により呼出量のピークが速まる事が明らかになった。これらの結果より、ビオチン摂取は肉体疲労時に生成する乳酸を速やかに処理し、疲労回復に有効である事が明らかになった。

10

#### 【0034】試験例2

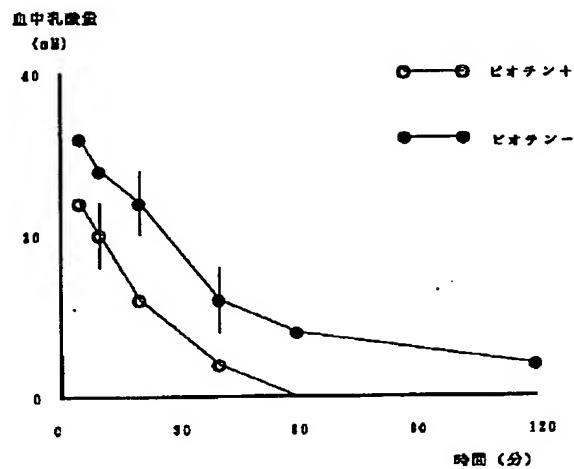
健常成人10名(25-40歳)を5名ずつ2組に分け、一方に500μgのビオチンを投与し(実験群)、他方を placebo群とした。ボランティアの右足をMR1の装置にいれたまま、2kgの負荷を吊るし背屈運動を極限状態まで行った。同運動により前脛骨筋が特異的に使われるため前脛骨筋のみが他の筋肉に比較し、T2緩和時間が延長する。この組織のT2緩和時間について両群で比較した。その結果、ビオチン投与により前脛骨筋のT2緩和時間が有意に短縮する事が示唆された。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】横軸に時間、縦軸に血中乳酸量を示した。

【図2】横軸に時間、縦軸<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>呼出量を示した。

【図1】



【図2】

